Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Untersuchungen

über den

Einfluss des Kamphers

auf

das Froschherz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzogl. Badischen Ruprecht-Carls-Universität zu Heidelberg.

Vorgelegt von

Arthur Böhme

approb. Arzt aus Bromberg.

LEIPZIG

Druck von J. B. Hirschfeld

1905.

Stanford University JAN 2 1906

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Untersuchungen

über den

Einfluss des Kamphers

auf

das Froschherz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzogl. Badischen Ruprecht-Carls-Universität zu Heidelberg.

Vorgelegt von

Arthur Böhme
approb. Arzt aus Bromberg.

LEIPZIG
Druck von J. B. Hirschfeld
1905.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.
Referent: **Prof. Dr. Gottlieb.**

Die in der vorangehenden Arbeit mitgeteilten Versuche von E. Seligmann ergaben in Übereinstimmung mit den Resultaten Winterbergs[1]), daß der Campher als Vasomotorenmittel keineswegs eine sichere Wirkung entfaltet; ja es erscheint fraglich, ob der in älteren Versuchen angestrebte Nachweis einer Erregung vasomotorischer Centren durch nicht krampfmachende Camphergaben einer strengen Kritik Stand hält. Dagegen lieferten die Versuche Seligmanns am überlebenden Herzen neue Anhaltspunkte für die Annahme einer günstigen Wirkung des Camphers auf das Warmblüterherz. Gelegentlich — wenn auch keineswegs in allen Fällen — konnte eine Verstärkung der Tätigkeit des überlebenden Katzenherzens nachgewiesen werden. Der Campher zeigte ferner einen auffallenden Einfluß auf eine pathologisch gestörte Herztätigkeit, indem das Flimmern des überlebenden Herzens durch den Zusatz geringer Camphermengen zum Durchleitungsblute regelmäßig beseitigt werden konnte.

Abgesehen von diesen Beobachtungen am isolierten Warmblüterherzen kann sich die Auffassung des Camphers als Herzmittel nur auf die Versuche am Froschherzen berufen. Denn die am Blutdruck höherer Tiere nach Campherdarreichung beobachteten Erscheinungen sind keineswegs eindeutig und lassen sich nicht mit Sicherheit auf Beeinflussung des Herzens beziehen.

---

1) H. Winterberg, Pflügers Archiv f. d. ges. Phys. Bd. XCIV. S. 455. 1903.

Heubner[1]), der die ersten Campherversuche am Froschherzen anstellte, beobachtete eine anhaltende und bedeutende Verlangsamung der Pulsfrequenz, wobei anfangs die vom Herzen geförderte Blutmenge zunahm. Harnack und Witkowski[2]) sahen als erste Wirkung reizender Campherdämpfe Beschleunigung des Herzschlags auftreten; erst nach größeren Gaben entsteht eine von den Hemmungsapparaten unabhängige Verlangsamung.

Schon Heubner suchte auch die Leistung des Froschherzens unter Campherwirkung zu bestimmen. Er speiste das isolierte Herz unter möglichst gleichbleibenden Druck- und Temperaturbedingungen von der Vena cava inf. aus mit verdünntem defibrinierten Kalbsblut und maß die durch die Aorta geförderte Flüssigkeitsmenge. Er konnte feststellen, daß nach Auflösung von Campher in der Durchspülungsflüssigkeit fast sofort die Frequenz der Herzschläge abnahm, eine sehr starke diastolische Füllung mit nachfolgender kräftiger Systole statt hatte und daß sowohl die durch den einzelnen Herzschlag geförderte Blutmenge, wie auch der Ausfluß pro Minute beträchtlich zunahm (letzterer etwa im Verhältnis von 1,7 : 1).

In wesentlich vervollkommneter Weise wurde die Steigerung der Herzarbeit für kleine Camphergaben durch Maki[3]), und für das nahe verwandte Borneol durch Stockman[4]) am Williamsschen Froschherzmanometer nachgewiesen. Die mit der Verlangsamung des Herzschlags einhergehende Zunahme der Contraktionsenergie wurde auch von Wiedemann[5]), Pellacani[6]) und Umpfenbach[7]) beobachtet. Hingegen erhielt Alexander-Lewin[8]) abweichende Resultate, indem er am Williamsschen Apparate nur Frequenzabnahme, aber niemals eine nennenswerte Vergrößerung des Pulsvolumens konstatieren konnte; er fand weiter eine Verlängerung der Systole und schreibt dem Herzen unter der Campherwirkung eine verstärkte Neigung zu, in contrahiertem Zustande zu verharren.

---

1) Heubner, Arch. f. Heilkunde. Bd. XI. S. 334. 1870.

2) Harnack und Witkowski, Dieses Archiv. Bd. V. S. 401. 1876.

3) Maki, Über den Einfluß des Camphers, Coffeins und Alkohols auf das Herz. Inaug.-Dissert. Straßburg 1884.

4) Stockman, Journ. of Phys. Bd. IX. S. 65. 1888.

5) Wiedemann, Dieses Archiv. Bd. VI. S. 216. 1877.

6) Pellacani, Dieses Archiv. Bd. XVII. S. 369. 1883.

7) Umpfenbach, Über den Einfluß einiger flüchtiger Stoffe auf das Herz. Inaug.-Dissert. Halle 1861.

8) Alexander-Lewin, Dieses Archiv. Bd. XXVII. S. 226. 1890.

Noch deutlicher tritt die erregende Wirkung des Camphers auf motorische Herzfunktionen unter pathologischen Bedingungen hervor. Harnack und Witkowski[1]) zeigten, daß der Campher den Muskarinstillstand des Froschherzens in ähnlicher Weise aufhebt, wie das Physostigmin; unter dem Einfluß von Campherdämpfen stellen sich während des Hemmungsstillstandes langsame Ventrikelpulse ein, während die Vorhöfe in Ruhe bleiben oder nur schwache Contraktionen ausführen. Ist das Herz der Wirkung des Camphers ausgesetzt, so vermag Vagus- und Sinusreizung, sowie auch Muskarin nur noch Verlangsamung, aber keinen Stillstand mehr zu erzeugen.

Auch Lähmungsstillstände des Herzens werden, wie Schmiedeberg[2]) mitteilt, durch Campher aufgehoben. Schon Maki hat diesbezügliche Versuche am isolierten Herzen angestellt, in denen es ihm gelang, eine durch Zuführung von Kupfersalz geschädigte Herztätigkeit durch Campher günstig zu beeinflussen.

Aus der Gegenwirkung des Camphers gegenüber Hemmungs- und Lähmungsstillständen am Froschherzen hat man geschlossen, daß das Mittel die Erregbarkeit des Herzmuskels steigert, so daß derselbe den hemmenden Einflüssen der Vagus- und Sinusreizung unzugänglich wird. Diese Annahme wurde noch weiter gestützt durch den von Wiedemann und Pellacani erbrachten Nachweis, daß man den durch Campher aufgehobenen Muskarinstillstand durch Apomorphin oder Kupfersalze von neuem hervorrufen kann. Diese Versuche erweisen aber nur, daß der Campher seinen Angriffspunkt in peripher gelegenen Teilen findet, deren Erregung der hemmenden Wirkung des Vagus, sowie auch lähmenden Einflüssen am Herzen entgegenwirkt; ob es sich dabei um nervöse oder um muskuläre Apparate handelt, oder um beides, läßt sich danach nicht entscheiden.

Um den Einfluß des Camphers auf das Froschherz näher zu analysieren, schien es von Interesse, seine Gegenwirkung einem lähmenden Herzgift gegenüber zu prüfen, dessen Wirkungsweise gut bekannt ist. Ich unterzog deshalb auf Veranlassung von Herrn Professor Gottlieb die Einwirkung des Camphers auf das vorher durch Chloralhydrat geschädigte Froschherz einer eingehenden Untersuchung.

---

1) Harnack und Witkowski, l. c.

2) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. Leipzig, F. C. W. Vogel. 4. Auflage. 1903. S. 220.

Versuche am Herzen in situ.

Zunächst wurde der Einfluß des Camphers auf das unter Chloralhydrat stehende Froschherz durch die einfache Inspektion eines durch Fensterung bloßgelegten Herzens beobachtet. Die zur Vergiftung dienende Chloralhydratdosis wurde dabei so gewählt, daß die Herztätigkeit für einen genügend langen Zeitraum stark verlangsamt wurde, daß das Herz aber nicht allzu rasch zum Stillstand kam. Die einzelnen Herzcontractionen blieben bei fortschreitender Verlangsamung meist lange Zeit ziemlich kräftig. Es gelang in den meisten Fällen, den gewünschten Zustand durch die Injection von 0,01 bis 0,04 g Chloralhydrat in den Lymphsack innerhalb einer halben bis vier Stunden zu erzielen. Bei Anwendung größerer Dosen steht das Herz meist nach nur unwesentlicher vorangegangener Verlangsamung plötzlich in Diastole still und ist durch Campher nicht mehr zu beeinflussen; kleinere Dosen führen in der angegebenen Zeit nur sehr geringe Verlangsamung herbei. Durfte man annehmen, daß das geeignete Stadium der Chloralwirkung eingetreten sei, so wurde das Herz bloßgelegt und nach genügend langer vorausgegangener Beobachtung der Wirkung des Campheröls oder auch einer gesättigten Lösung von Campher in physiologischer (0,6 proz.) Kochsalzlösung ausgesetzt. Das Herz beginnt meist sofort bedeutend schneller zu schlagen. Die Frequenz steigt im Durchschnitt auf das Doppelte und Dreifache. Nicht selten gelingt es, auch Herzen, die bereits minutenlang ihre Tätigkeit völlig eingestellt haben, durch Campher wieder zu regelmäßigen, kräftigen und ziemlich frequenten Schlägen zu bringen.

Wir geben einige Versuchsprotokolle wieder.

Versuche mit Campheröl.

(Camph. trita 1,0, Ol. oliv. 8,0.)

Versuch 1.

Rana esculenta. 12 h. 0 m. 0,5 ccm. 5 proz. Chloralhydratlösung (= 0,025 g Chloralh.) injiciert. Frosch 3 h. 25 m. gefenstert.

Zeit	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
3 h. 30 m.	6	Regelmäßig.
3 h. 54 m.	6	=
3 h. 55 m.		Campheröl auf Herz geträufelt.
3 h. 59 m.	12	Unregelmäßig, Gruppenbildung.
4 h. 3 m.	18	Regelmäßig.
4 h. 13 m.	18	=
4 h. 28 m.	15	=

Versuch 2.

Temporaria. 5 h. 7 m. 0,4 ccm. 5 proz. Chloralhydratlösung (= 0,02 g) injiciert. Fensterung.

Zeit	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
5 h. 15 m.	36	Regelmäßig.
5 h. 30 m.	24	=
5 h. 35 m.	21	=
5 h. 40 m.	Stillstand von minutenlanger Dauer.	Campheröl aufs Herz geträufelt. Fast sofort treten Gruppen kräftiger regelmäßiger Schläge auf, die von längeren Pausen unterbrochen sind.
5 h. 47 m.	22	Regelmäßig.
5 h. 58 m.	22	=

Versuche mit Campher-Kochsalzlösung.

Während das Campheröl eine sehr concentrierte Campherlösung darstellt, beträgt die Löslichkeit des Camphers in physiologischer NaCl-Lösung nur etwa 1 : 1000. Gleichwohl gaben die mit dieser Lösung angestellten Versuche ein mindestens ebenso gutes Resultat wie die vorigen.

Auch aus dieser Versuchsreihe führe ich ein Beispiel an.

Versuch 3.

Temporaria. 10 h. 30 m. 0,025 g. Chloralhydrat injiciert. Fensterung.

Zeit	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
11 h. 10 m.	8	Ziemlich regelmäßig.
11 h. 16 m.	5	= =
11 h. 21 m.	5	= =
11 h. 30 m.	2	Campherkochsalzlösung aufs Herz aufgetragen. Frequenz steigt sofort.
11 h. 31 m.	8	
11 h. 40 m.	10	
11 h. 45 m.	11	Völlig regelmäßig, kräftige Schläge.

Um sicher zu sein, daß die Beschleunigung, bezw. die Aufhebung des Stillstandes in der Tat eine Wirkung des Camphers sei, mußten alle anderen Möglichkeiten einer Beeinflussung der Herztätigkeit durch Kontrollversuche ausgeschlossen werden. Es wäre denkbar, daß schon die angewandten Lösungsmittel des Camphers oder der bei der Auftragung mitwirkende mechanische Reiz das Herz zu schnellerer Tätigkeit veranlaßten. Entsprechende Versuche, in denen das in gleicher Weise chloralisierte Herz mit Olivenöl oder mit physiologischer Kochsalzlösung allein behandelt wurde, hatten im allgemeinen negative Resultate. Nur wenn man das Herz mit einem

stärkeren Strahl von physiologischer Kochsalzlösung bespülte, wurden vielleicht während der Bespülung und unmittelbar nach derselben einige schnellere Kontraktionen ausgelöst, aber sehr selten wurde das Tempo für längere Zeit ein höheres. Während zur Verhinderung des Austrocknens die Herzen in allen Versuchen mit Kochsalzlösung befeuchtet wurden, ist eine darnach eintretende, die Zeit des Aufbringens wesentlich überdauernde Beschleunigung nur in etwa 3 Fällen beobachtet wurden, die wohl als spontane Schwankungen des Rhythmus unter Chloralhydratwirkung aufzufassen sind.

Diese spontanen Änderungen der Herzfrequenz unter Chloralhydrat erfordern noch eine genauere Beschreibung. Wir erwähnten schon, daß bei Vergiftung mit größeren Dosen das Herz meist nach nur unwesentlicher Verlangsamung plötzlich in Diastole stillsteht. Ein spontanes Wiederauftreten von Kontraktionen haben wir in diesen Fällen nie beobachtet. Bei Anwendung der für unsere Versuche angegebenen Dosen zeigt sich mitunter eine continuierlich zunehmende Verlangsamung des Herzschlags, das Herz schlägt nur noch einige Male in der Minute, dann steht es still. In anderen Fällen treten dagegen Komplikationen auf, wie sie auch von anderer Seite bereits beschrieben sind (Rajewski u. a.). Das schon wesentlich langsamer schlagende Herz geht plötzlich für kurze Zeit in ein schnelleres Tempo über, um dann wieder in das frühere zurückzufallen. Ein längeres Verharren des Herzens in dem schnelleren Tempo habe ich aber nie beobachtet. Umgekehrt wird der Rhythmus eines noch verhältnismäßig schnell schlagenden Herzens mitunter durch Perioden einer langsameren Schlagfolge unterbrochen. Hierbei ist gelegentlich, aber keineswegs häufig zu beobachten, daß Sinus und Vorhöfe noch in dem alten Tempo weiter schlagen, der Ventrikel aber nur auf jede zweite Vorhofskontraktion sich zusammenzieht, daß es sich also um eine sogenannte „Halbierung“ des Ventrikelrhythmus handelt (Harnack und Witkowski, l. c.).

Manchmal machte sich auch nach voraufgegangener starker Verlangsamung Neigung zur Gruppenbildung geltend, mehrere Schläge folgen dicht aufeinander, dann tritt eine Pause ein, nach deren Verlauf sich das gleiche Spiel wiederholt. Diese Pausen können mitunter eine Länge bis zu 30 und mehr Sekunden erreichen.

Obgleich demnach in der Chloralhydratvergiftung auch spontane Schwankungen der Herztätigkeit auftreten, lassen sich die nach Campher einsetzenden Veränderungen doch mit Sicherheit auf Campherwirkung beziehen. Es ergibt sich dies

1. aus der Regelmäßigkeit des Erfolges, indem sich an die Campherapplikation fast immer eine wesentliche Beschleunigung meist bis zum Doppelten oder Dreifachen der vorhergehenden Frequenz unmittelbar anschließt

2. Die Beschleunigung beginnt am noch schlagenden Herzen immer sofort nach dem Auftropfen der Campherlösung, mitunter zeigt sie gleich ihre volle Höhe, in anderen Fällen nimmt sie während mehrerer Minuten zu.

3. Die Beschleunigung hält fast immer lange Zeit an, während die unter Chloralwirkung auftretenden spontanen Beschleunigungen meist nach wenigen Schlägen, höchstens nach einigen Minuten, wieder verschwinden. Sie ist meist größer als die Frequenz während der vorher gelegentlich zu beobachtenden spontanen Beschleunigungen. Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge, die vor der Campherverabfolgung bestanden, gehen mit Eintritt der Beschleunigung stark zurück.

4. Nach Aufträufeln von Olivenöl oder physiologischer Kochsalzlösung tritt eine Beschleunigung nicht auf (siehe oben).

5. Es gelingt häufig, das durch Campher zu schnellerem Schlagen gebrachte Herz durch längeres Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung wieder zu seinem früheren langsamen Tempo zurückzubringen. Eine Wiederholung der Campherbefeuchtung führt jetzt wieder eine wesentliche Frequenzsteigerung herbei, meist auf die vorher unter Campherwirkung bestehende Frequenz.

Wie bereits erwähnt, gelingt es häufig, auch ein nach Chloralvergiftung stillstehendes Herz durch Campher wieder zum regelmäßigen und frequenten Schlagen zu bringen. Ein solcher Erfolg ist aber nur zu erwarten, wenn bei Vergiftung mit einer kleinen Chloralhydratdosis der Stillstand erst nach längerer Zeit und nach ganz allmählich zunehmender Verlangsamung eingetreten ist.

Das Resultat der Chloralisierung mit einer gegebenen Dosis hängt naturgemäß stark von der Größe des Frosches, von der Temperatur, aber auch von individuellen der Analyse nicht weiter zugänglichen Umständen ab. An heißen Sommertagen bildet sich häufig schon in einer halben Stunde eine Verlangsamung aus, die an kühleren erst nach drei Stunden erreicht wird. Die sichersten Resultate der Campherwirkung erzielte ich, wenn die vorhergehende Verlangsamung etwa 5—15 Schläge pro Minute erreicht hatte und in 1 bis 3 Stunden eingetreten war. Für Frösche von etwa 30 g Gewicht

empfahl sich am meisten eine Dosis von 0,01 bis 0,02 g Chloralhydrat.

Versuche am künstlichen Kreislauf.

Die bisher geschilderten Versuche bezogen sich auf das im Froschkörper befindliche Herz. Eine weitere Versuchsreihe wurde am isolierten und am Williamsschen Apparate arbeitenden Herzen angestellt, um die Steigerung der Herzleistung durch den der Chloralvergiftung entgegenwirkenden Campher messend zu verfolgen. Zur Durchspülung benutzte ich Ringersche Lösung, die unter einem venösen Druck von 17 bis 20 cm Wasser einströmte; das Herz tauchte in ein Gefäß mit Ringerscher Flüssigkeit ein.

Zuerst wurde das Herz in diesen Versuchen mit Ringerscher Flüssigkeit zu normalem Schlagen gebracht, sodann wurde auf eine 0,05 bis 0,08 Proc. Chloralhydrat enthaltende Ringer-Lösung umgeschaltet (0,015 bis 0,025 g Chloralhydrat auf je 30 ccm Ringerscher Lösung). Um nun während des ganzen Versuches mit der gleichen Konzentration zu arbeiten, ließ ich die im Augenblick der Umschaltung noch im Röhrensystem befindliche chloralhydratfreie Ringersche Flüssigkeit zunächst durch Senken des Ausflußrohres auslaufen und gleichzeitig die Chloralhydratlösung einströmen. Erst wenn dies geschehen war, wurde das Ausflußrohr wieder auf seine frühere Höhe gehoben, so daß nun die vom Herzen gepumpte Flüssigkeit in das mit Chloralhydratlösung gefüllte Reservoir fiel.

Bei der genannten Konzentration der Giftlösung stellte sich meist eine allmähliche Verlangsamung ein, und die Pulsfrequenz sank im Verlauf von $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden auf etwa 2—10 Schläge pro Minute.

Das Verhalten des einzelnen Pulsvolumens war in den Versuchen ein wechselndes. Meist ist im Beginn der Vergiftung eine merkliche Abnahme zu erkennen, während die Kontraktionsenergie im weiteren Verlaufe der Vergiftung dann lange Zeit constant bleibt und erst unmittelbar vor dem Stillstand weiter abnimmt. Die pro Minute geförderte Menge sank stets bedeutend; sie betrug zu Anfang des Versuchs meist 5 bis 7,5 ccm und fiel auf etwa 0 bis 0,5 ccm. In einigen Versuchen blieb die Frequenz annähernd unverändert, nur die Größe der Pulse und damit die Förderung sank wesentlich.

Die Neigung zur Gruppenbildung mit trennenden Pausen, zur vorübergehenden Beschleunigung oder Verlangsamung zeigte sich hier in derselben Weise wie am Herzen in situ.

Bei stärkerer Verlangsamung des Herzens, einige Male auch nach längerem Stillstand, wurde Campher gegeben, und zwar wurde

entweder das Gefäß, in das das Herz eintauchte, mit einer gesättigten Campher-Ringerlösung gefüllt (ungefähr 1 Campher auf 1000 Ringer), das Herz also von außen mit Campherlösung bespült, während innen dieselbe Chloralhydrat-Ringerlösung weiter cirkulierte wie vorher; oder es wurde durch das Herz nun eine Lösung von Campher in der gleichen Chloralhydrat-Ringerlösung geleitet. Die zur Durchleitung verwendete Campherlösung enthielt somit genau die gleiche Konzentration Chlorhydrat, wie die Durchleitungflüssigkeit, die zur Vergiftung des Herzens gedient hatte; anderenfalls wäre eine eintretende Besserung viel eher auf die Durchspülung mit giftfreier Ringerlösung zurückzuführen gewesen.

Ich schildere zunächst die Wirkung der äußeren Campheranwendung durch einige Versuchsbeispiele.

Versuch 4.

Kleine Temporaria. Herz mit normaler Ringerlösung durchspült.

Zeit	Förderung pro Minute	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
4 h. 27 m.	5,0 ccm	46	
4 h. 36 m.	5,4 =	43	
4 h. 37 m.			Umstellung auf Chloralhydratlösung (0,014 g : 30 ccm Ringer).
5 h. 01 m.	3,6 =	36	
5 h. 11 m.	0,4 =	2	
5 h. 12 m.			Campherlösung äußerlich.
5 h. 13 m.	4,0 =	28	
5 h. 22 m.	2,8 =	22	
5 h. 27 m.	2,7 =	22	

Ein sehr langsam schlagendes und nur mehr minimale Mengen förderndes Herz wird hier durch Campher zu bedeutend schnellerer Frequenz und sehr ausgiebiger Förderung veranlasst.

Versuch 5.

Große Esculenta. Herz mit normaler Ringerlösung durchspült.

Zeit	Förderung pro Minute	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
1 h. 00 m.	4,3 ccm	23	
1 h. 04 m.			Umschaltung auf Chloralhydrat (0,014 g auf 30 ccm Ringer).
1 h. 15 m.	2,6 =	30	

Zeit	Förderung pro Minute	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
1 h. 27 m.	0,9 ccm	28	Im weiteren Verlauf wird die Förderung bei etwa gleichbleibender Frequenz gleich Null. Das Herz zeigt noch regelmäßige, eben angedeutete Zuckungen, die aber vom Manometer nicht mehr registriert werden und auch nichts mehr fördern.
1 h. 33 m.	0,0 =	?	Campher-Kochsalz äußerlich.
1 h. 34 m.			Die Kontraktionen werden sofort wieder etwas größer, nach etwa 1 Minute zeichnet das Manometer wieder, die ersten Tropfen fließen aus, die Leistung des Herzens nimmt dauernd zu, während die Frequenz etwas abnimmt.
1 h. 44 m.	2,8 =	17	
1 h. 52 m.	2,6 =	20	
1 h. 53 m.			Herz in campherfreie Ringerlösung gebracht, die mehrmals gewechselt wird. Die Kontraktionsgröße nimmt ziemlich schnell ab.
2 h. 00 m.	0,5 =	26	
2 h. 03 m.	0,0 =	?	
2 h. 04 m.	0,0 =	0	Völliger Stillstand des Herzens, auch der Vorhöfe.
2 h. 05 m.			Campher-Kochsalz äußerlich. Nach einigen Minuten kontrahieren sich die Vorhöfe wieder deutlich, bald darauf auch der Ventrikel, zunächst schwach, dann wieder ausgiebiger; die Förderung beginnt wieder.
2 h. 16 m.	1,3 =	14	
2 h. 21 m.	1,5 =	14	

Der vorliegende Fall zeigt insofern ein besonderes Gepräge, als die erste Campher-Applikation bei einem ziemlich schnell, aber sehr schwach schlagenden Herzen nicht wie sonst eine Beschleunigung, vielmehr eine Verlangsamung, gleichzeitig aber eine ganz wesentliche Steigerung der Arbeitsleistung bewirkt. Das vorher nichts mehr fördernde Herz wird wieder zu verhältnismäßig ausgiebiger Förderung (2,8 ccm pro Min.) veranlaßt. Nach Entfernung der Campherlösung tritt völliger Stillstand ein, der durch eine zweite Campheranwendung wieder aufgehoben wird. Auch diesmal wird das Herz noch zu einer mäßigen Förderung veranlaßt.

Einen ganz ähnlichen Fall gibt Fig. 1 in graphischer Darstellung wieder.

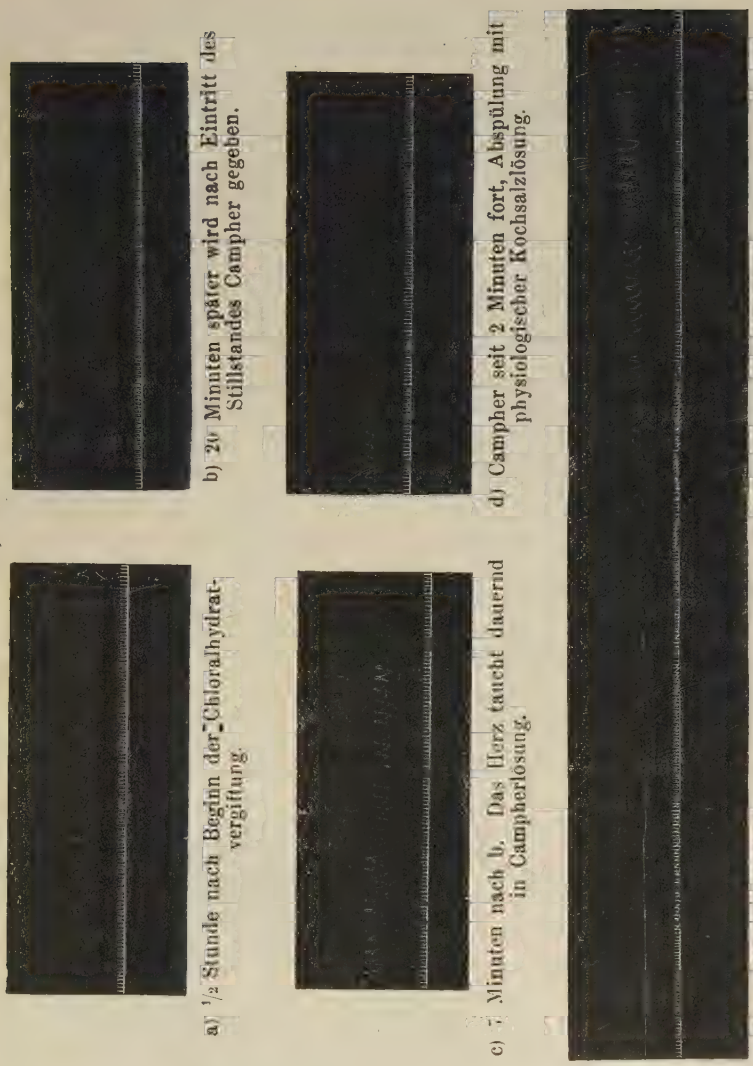


Fig. 1.

a) ½ Stunde nach Beginn der Chloralhydratvergiftung.

b) 20 Minuten später wird nach Eintritt des Stillstandes Campher gegeben.

c) 7 Minuten nach b. Das Herz taucht dauernd in Campherlösung.

d) Campher seit 2 Minuten fort, Abspülung mit physiologischer Kochsalzlösung.

e) 10 Minuten später. Durch neue Campherverabfolgung wird das stillstehende Herz wieder zum kräftigen Schlagen gebracht.

Auch alle anderen mit äußerer Campherbespülung angestellten Versuche zeigten den gleichen Erfolg: ganz bedeutende Steigerung der Herzleistung, an der meist sowohl eine Zunahme der Frequenz wie der Kontraktionsgrösse, mitunter auch nur einer von beiden Faktoren beteiligt sind.

Schwerer gelang es, einen gleich günstigen Einfluß auf die Herztätigkeit bei innerer Durchspülung mit Campherlösung zu erzielen. Da das Herz zur Zeit der Campherverabfolgung stets

schon sehr schlecht schlug, ein Zirkulieren der Flüssigkeit also kaum noch stattfand, war es hier durchaus nötig, in der schon vorher geschilderten Weise durch Senken des arteriellen Rohres die im Herzen und im Röhrensystem befindliche Flüssigkeit auslaufen und gleichzeitig die Campherlösung einströmen zu lassen, um überhaupt dem Campher den Zutritt zum Herzen zu ermöglichen.

Dauernde Durchspülung des unter Chloralhydratwirkung langsam schlagenden Herzens mit einer gesättigten Lösung von Campher in der zum Versuche angewandten Chloralhydrat-Ringer-Lösung (also eine Campherlösung von der ungefähren Concentration von 1 : 1000) brachte das Herz in wenigen Minuten zum Stillstand, — ein Befund, der an die Untersuchungen von Alexander-Lewin erinnert, der nach Durchspülung des normalen Herzens mit Campherlösung ebenfalls nur eine Schädigung des Herzens und baldigen Stillstand feststellen konnte.

Verdünntere Campherlösungen (etwa 1 : 5000 bis 1 : 60000) gaben bei länger dauernder Einwirkung inconstante Resultate. Zu eindeutigen Ergebnissen führte erst folgende Versuchsanordnung:

Das unter der Chloralhydratvergiftung langsam schlagende Herz wurde nur kurze Zeit — ca. 3 Minuten mit einer dünnen Campherlösung, d. h. mit der auch vorher angewandten Chloralhydrat-Ringer-Lösung durchspült, die außerdem 1 : 20000 bis 1 : 60000 Campher enthielt. Dann wurde wieder wie vorher dauernd die campherfreie Chloralhydrat-Ringer-Lösung durchgeleitet. Meist trat schon während der Camphereinwirkung eine geringe Beschleunigung auf, die regelmäßig sogleich nach der Umschaltung auf die frühere campherfreie Chloralhydrat-Ringer-Lösung sehr viel ausgesprochener wurde und mit einer deutlichen Zunahme der Förderung einherging. Die Zeit der Campherdurchspülung hatte anscheinend genügt, um eine erregende Wirkung auf das Herz zu entfalten, andererseits war sie kurz dauernd genug, um nicht mehr eine Schädigung des Herzens herbeizuführen.

Da auch die Campherlösung stets Chloralhydrat in gleicher Concentration wie vorher enthielt, kann die eintretende Beschleunigung nicht etwa die Folge einer Erholung von Chloralhydrat sein. Der einzige bei dem Versuch sich ändernde Faktor ist der Campherzusatz; eine Änderung der Herztätigkeit muß deshalb auf die Campherwirkung zurückgeführt werden, selbst wenn sie, wie hier, sich erst nach Aufhören der Campherzufuhr zu voller Höhe entwickelt.

Einige Versuchsbeispiele dienen zum Beleg.

Versuch 6.

Abwechselnde Durchspülung des Herzens mit Chloralhydrat- und Chloralhydrat-Campher-Lösung.

Große Esculenta. Herz mit normaler Ringerlösung gespeist.

Zeit	Förderung pro Minute	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
3 h. 57 m.	7,2 ccm	40	
4 h. 00 m.			Umschaltung auf Chloralhydrat (0,02 g auf 30 ccm Ringer).
4 h. 29 m.	3,5 =	22	
5 h. 02 m.	0,5 =	3	
5 h. 10 m.	0,6 =	4	
5 h. 12 m.			Umschaltung auf Campher (1,5 ccm gesättigte Lösung von Campher in Ringer, 0,02 g Chloralhydrat, 30 ccm Ringer). Die Frequenz bleibt ungefähr dieselbe.
5 h. 15 m.			Umschaltung auf Chloralhydrat.
5 h. 18 m.	1,6 =	13	
5 h. 26 m.	1,3 =	12	

Das nur noch 3—4 mal in der Minute schlagende Herz, dessen Förderung 0,5—0,6 ccm beträgt, behält also zunächst bei Durchleitung einer sehr verdünnten Campherlösung (1 Campher-Ringer-Lösung: 20 Chloralhydrat-Ringer-Lösung = 1 : 20000) seine Frequenz ungefähr bei, um sodann als Nachwirkung in campherfreier Chloralhydratlösung sowohl im Tempo wie in der Förderung eine bedeutende Zunahme zu zeigen.

Fig. 2.

a) unmittelbar vor Campher (die Frequenz war 15 Minuten lang völlig konstant).

b) während der Campherdurchleitung.

c) nach der Umschaltung campherfreie Chloralhydratlösung. (Die Chloralhydratconcentration ist während des ganzen Versuches die gleiche.)

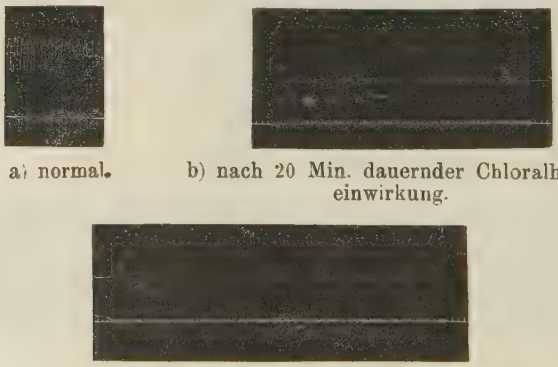
Daß jedenfalls die Ursache der vermehrten Herzleistung nicht in der zweimal nacheinander ausgeführten vorübergehenden Entlastung von dem Widerstande lag, gegen den das Herz bei der Systole arbeitete, erweisen Kontrollversuche, in denen wir bei Beibehaltung der durchströmenden Flüssigkeit das arterielle Rohr ungefähr ebenso lange senkten. Eine die mechanische Änderung überdauernde Beschleunigung war dadurch nicht zu erzielen.

Versuch 7.

Abwechselnde Durchspülung des Herzens mit Chloralhydrat- und mit Chloralhydrat-Campherlösung. (Vgl. die zugehörige Fig. 3.)

Zeit	Förderung pro Minute	Frequenz pro Minute	Bemerkungen
4 h. 33 m.	5,8 ccm	48	Durchleitung von reiner Ringerscher Lösung.
4 h. 34 m.	—	—	Chloralhydrat (0,02 g auf 30 ccm Ringer-Lösung).
4 h. 57 m.	3,4 =	26	
5 h. 07 m.	ca. 1,0 ccm	6	
5 h. 13 m.	= 0,2 =	1	
5 h. 14 m.	= 0,2 =	1	
5 h. 15 m.	—	—	Umschaltung auf Campher (0,7 ges. Campher-Ringer-Lösung, 0,02 g Chloralhydrat, 30 ccm Ringer-Lösg.)
5 h. 17 m.	= 0,4 =	2	
5 h. 18 m.	—	—	Wieder auf campherfreie Chloralhydratlösung umgeschaltet. Sofort beginnt Frequenzsteigerung und Zunahme der Förderung. Beide Größen wachsen im weiteren Verlauf.
5 h. 21 m.	= 1,4 =	7	
5 h. 28 m.	1,7 =	12	Die Frequenz nimmt noch weiter zu, die Kontraktionsgröße und die Förderung aber ab.
5 h. 30 m.	1,2 =	30	

Fig. 3.



a) normal. b) nach 20 Min. dauernder Chloralhydrateinwirkung.

c) unmittelbar vor Camphergabe.

d) während der Campherdurchleitung.

e) unmittelbar nach Umschaltung auf campherfreie Chloralhydratlösung.

f) 2 Minuten später.

g) nach weiteren 10 Minuten.

Die Chloralhydratconcentration ist während des ganzen Versuches, also auch während der Campherdurchleitung unverändert.

Das Ergebnis ist hier also ähnlich wie im vorigen Versuch. Eine stärker als dort verdünnte Campherlösung (1 Campher-Ringerlösung: 40 Chloralhydrat-Ringerlösung = 1 : 40 000) steigert während des Durchleitens die Frequenz ein wenig; nach der Wiederumschaltung auf Chloralhydrat wird die Zunahme der Frequenz und der Förderung deutlicher und steigt innerhalb der nächsten 10 Minuten noch weiter. Von da ab werden die Contractionen kleiner, dabei bedeutend schneller, die Förderung nimmt wieder ab.

Wir versuchten, die am Froschherzen gemachten Beobachtungen auf das isolierte künstlich durchblutete Säugetierherz zu übertragen, also ein durch Chloralhydrat geschädigtes Säugetierherz durch Campher wieder zu besserer Tätigkeit zu bringen, und bedienten uns dazu der Langendorffschen Versuchsanordnung.

Die Versuche blieben ohne Erfolg. Es dürfte nicht erlaubt sein, daraus den Schluß zu ziehen, daß Campher auf das mit Chloralhydrat vergiftete Säugetierherz keinen Einfluß ausübe; die Versuchsschwierigkeiten allein genügen, das negative Ergebnis zu erklären. Die Notwendigkeit, mit drei verschiedenen Speisungsflüssigkeiten (normales Blut — Blut + Chloralhydrat — Blut + Chloralhydrat + Campher) zu arbeiten, die stets unter gleicher Temperatur und gleichem Druck stehen sollen, ergaben — wenigstens für unseren nur mit zwei Reservoiren ausgerüsteten Apparat — Schwierigkeiten, die das Versuchsergebnis in unkontrollierbarer Weise beeinflußten.

Untersuchungen über den Angriffspunkt des Chloralhydrats und des Camphers.

Um zu einer Vorstellung über das Wesen und den Angriffspunkt der geschilderten Campherwirkung am chloralisierten Herzen zu gelangen, müssen wir zunächst die Ursachen der durch Chloralhydrat herbeigeführten Pulsverlangsamung und des diastolischen Stillstandes näher betrachten. Schon Liebreich[1]) sowie Rajewski[2]) beobachteten, daß das Herz auch nach eingetretenem Stillstand sich noch auf mechanische Reize hin contrahiert; sie nehmen danach eine Lähmung nervöser motorischer Centren durch das Gift an. Eingehendere Untersuchungen über die Ursache des diastolischen Stillstandes nach Chloralhydrat und nach dem sehr ähnlich wirkenden Jodal stellten dann Harnack und Witkowski[3]) an. Bei der genauen Beobachtung der anfänglichen Reizungs- und darauf folgenden Lähmungserscheinungen konnten sie insbesondere auch feststellen, daß nach Eintritt des Stillstands bereits geringe mechanische Reize genügten, um Herzcontractionen hervorzurufen, an denen sich auch der Sinus beteiligte, daß also alle Herzteile in diesem Stadium der Vergiftung ihre Erregbarkeit und Contractilität noch bewahrt haben, während es später auch zu einer fortschreitenden Lähmung der contractilen Substanz kommt. So lange diese Lähmung noch nicht eingetreten war, konnten sie den Herzstillstand durch Physostigmin wieder aufheben. Da sich die Muskulatur somit als erregbar erwies, schlossen auch Harnack und Witkowski auf die Lähmung automatischer Herzcentren, von denen der Herzmuskel seine Reize empfängt; der Muskel selbst werde anfänglich durch Chloral und Jodal gereizt, um erst beträchtlich später als die nervösen Centren durch die Gifte gelähmt zu werden. In sehr instruktiven Versuchen, in denen die Wirkung des Jodals auf die einzelnen Abteilungen des isolierten Herzens geprüft wurde, zeigten sie weiter, daß es im Sinus und den Vorhöfen, in geringerem Grade auch an der Atrioventrikular-Grenze gelegene Apparate sind, die durch das Gift in erster Linie gelähmt werden; wurde nur die Ventrikelspitze eines isolierten schlagenden Herzens der Vergiftung ausgesetzt, so schlug das Herz unverändert weiter, wurde das Präparat aber umgedreht und der Sinus in die Lösung gebracht, so trat der diastolische Stillstand ein. Bei der angewandten Concentration wirkte das Jodal somit nur auf die normale Ursprungsstätte der Reizerzeugung ein.

1) Liebreich, Das Chloralhydrat. 3. Aufl. Berlin 1871. S. 33.
2) Rajewski, Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1870.
3) Harnack und Witkowski, Dieses Archiv. Bd. XI. S. 1. 1879.

In einer neueren kritischen Arbeit „Die Wirkung gewisser Herzgifte im Lichte der myogenen Theorie der Herzbewegung“ untersucht Harnack[1]), wie weit es möglich sei, die oben geschilderten Tatsachen auch vom Standpunkte der myogenen Theorie aus zu erklären. Man würde dann zu der Annahme gezwungen, daß die der spontanen Reizerzeugung fähigen Muskelzellen des Sinus (und des Atrioventrikular-Trichters) durch Chloralhydrat ihre Fähigkeit einbüßten, Reize zu erzeugen, dabei aber ihre Anspruchsfähigkeit bewahrten, daß also eine Fähigkeit der betreffenden Muskelfasern völlig beseitigt wäre, während eine zweite Fähigkeit derselben Fasern durchaus intakt geblieben sei.

Harnack und Witkowski wandten zur Prüfung der Anspruchsfähigkeit nur den mechanischen Reiz am Ventrikel an. In der Reizung mit Öffnungsinduktionsschlägen besitzen wir nun eine erheblich genauere Methode zur Abstufung der Reize, die zur Untersuchung der Anspruchsfähigkeit der verschiedenen Herzabteilungen besonders von Engelmann ausgebildet worden ist. Ich untersuchte deshalb mittelst der Suspensionsmethode das Verhalten der einzelnen Herzqualitäten in der Chloralhydratvergiftung und prüfte insbesondere die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels und des Sinus, indem ich die Schwellenwerte des künstlichen Reizes aufsuchte, durch welche sich in einem bestimmten Abstande von der vorangehenden Systole Extra-Contractionen des Ventrikels auslösen ließen.

An schwach kurarisierten Fröschen wurde der Ventrikel suspendiert. Das suspendierte Froschherz bedurfte etwas größerer Chloralhydratgaben, um in der gleichen Zeit zum Stillstand zu kommen. War durch vorherige Chloralgabe schon bedeutende Verlangsamung eingetreten und wurde das Herz dann suspendiert, so schlug es einige Zeit wieder rascher. Auch Herzen, die kurz vorher unter Chloralhydratwirkung zum Stillstand gekommen waren, begannen nach der Suspension meist wieder ziemlich frequent zu schlagen, um nach einiger Zeit erst wieder stillzustehen. Diese Unterbrechungen im typischen Verlaufe der Chloralwirkung müssen als Folge des Dehnungsreizes bei der Suspension angesehen werden. Da aber auch das suspendierte Herz nach Chloralhydrat langsamer und langsamer schlägt und da auch der Campher seine charakterische Gegenwirkung entfaltet, so erscheint das Präparat deshalb nicht weniger zur Untersuchung geeignet.

Zur Reizung dienten Offnungsschläge eines Schlitteninduktoriums, das von einem Leclanché-Element gespeist wurde. In den primären Stromkreis wurde ein elektro-magnetisches Signal eingeschaltet, das die Reizungsmomente verzeichnete. In dem secundären

1) Harnack, Arch. f. Phys. 1904. S. 415.

Kreis befand sich ein Widerstand von 10000 Ohm, der eine möglichst große Unabhängigkeit der Stärke des secundären Stromes von dem mit veränderter Elektroden-Anlagerung sich ändernden Widerstande des Herzens sicherte (vergl. Engelmann, Bathmotrope Wirkungen der Herznerven, Arch. f. Phys. 1902, Suppl. S. 1). Als Elektroden benutzten wir bei Reizung des Ventrikels wiederholt dünne, den Bewegungen des Ventrikels folgende Lamettafäden, meist aber feine Platindrähte, die bis nahe an die Spitze isoliert waren. Als Maß für die Anspruchsfähigkeit diente der größte Rollenabstand, bei dem ein Öffnungsinduktionsschlag noch regelmäßig eine Extracontraction auslöste. Die in den Protokollen verzeichneten Reizstärken sind Stromeinheiten nach Kroneckers empirischer Aichung.

In allen Versuchen zeigte sich zunächst, daß die Anspruchsfähigkeit des Sinus — wie bekannt — eine wesentlich geringere ist als die der Kammer. Ferner ist hervorzuheben, daß die Anspruchsfähigkeit des normalen Herzens bei Anwendung der oben angegebenen Vorsichtsmaßregeln auch bei längerer Beobachtungsdauer annähernd konstant blieb, auch bei eintretender Verschiebung der Elektroden, — eine für vergleichende Messungen durchaus notwendige Vorbedingung. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Vagusreizung wurde bei den angewandten Reizstärken nie beobachtet.

Wir haben uns damit begnügt, die Chloralhydratwirkung am Froschherzen nur in so weit zu verfolgen, als es für den hier in Betracht kommenden Zweck, für die Aufklärung der Gegenwirkung des Camphers wünschenswert schien. Es muß weiterer Arbeit überlassen bleiben, die Veränderungen der einzelnen Qualitäten des Herzens bei der allmählichen Herabsetzung seiner Tätigkeit durch Chloralhydrat vollständiger zu beschreiben. Für eine Analyse unserer Campherversuche kommt es nur darauf an, festzustellen, inwieweit die Verlangsamung der Ventrikelpulse nach Chloralhydrat auf einer Störung in der Zuleitung der vom Sinus ausgehenden Impulse oder auf einer verminderten Anspruchsfähigkeit der Kammer für den zugeleiteten Reiz oder endlich auf einem allmählichen Erlöschen der Reizerzeugung beruht.

Prüft man im Beginn der Chloralwirkung, zu einer Zeit, die für die Analyse unserer Campherversuche noch nicht in Betracht kommt, die Wirkung von Öffnungsinduktionsschlägen, welche die Kammer in gleichen Abständen von der vorangehenden Systole treffen, so zeigt sich das Herz nach Eintritt der Chloralisierung nicht mehr so anspruchsfähig als vorher. Eine Reizstärke, die beim frequent schlagenden Herzen eben ausreichte, in der Diastole noch regelmäßig

eine Extrakontraktion auszulösen, ist in der Chloralwirkung im allgemeinen nicht mehr imstande, das Herz in gleichem Abstand von der letzten Systole zu einer Extrasystole zu veranlassen. Erst eine etwas höhere Reizstärke vermag dies. Zwingt man ferner das noch in normaler Frequenz schlagende Herz durch regelmäßig wiederholte, in etwas schnellerem als dem spontanen Rhythmus aufeinander folgende Minimalreize zu einer schnelleren Tätigkeit, so genügt nach der Chloralisierung wiederum die betreffende Reizstärke nicht mehr dazu, den gleichen Rhythmus zu erzeugen; es wird dann nicht mehr jeder der rasch aufeinander folgenden Reize durch eine Kontraktion beantwortet, es bedarf dazu nun höherer Stromstärke. Die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels im gleichen Momente nach der vorangehenden Systole nimmt also unter Chloralhydrat im Beginn der Vergiftung zweifellos ab. Auch das Leitungsvermögen vom Vorhof zum Ventrikel ist meistens herabgesetzt. Da im Beginn der Vergiftung meist auch eine deutliche Abnahme in der Leistung des einzelnen Herzschlags zu erkennen ist, während die Kontraktionsenergie im weiteren Verlaufe der fortschreitenden Verlangsamung oft ein sehr gleichmäßiges Verhalten bewahrt, so handelt es sich im ersten Stadium der Chloralwirkung um eine gleichsinnige Abnahme aller Herzfunktionen. Anders aber verhält sich das spätere Stadium, das uns wegen der Entstehungsursachen des Stillstands besonders beschäftigte. Die Kontraktilität bleibt dann lange Zeit eine gute, Leitungsvermögen und Anspruchsfähigkeit sind, wie gleich näher zu besprechen sein wird, erhalten und dennoch schreitet die Verlangsamung continuierlich bis zum Stillstand fort.

Mit dem Sinken der Anspruchsfähigkeit im Beginn der Chloralwirkung dürfte das Symptom der „Halbierung“ zusammenhängen, das Harnack und Witkowski manchmal beobachtet haben, denn die Analyse der gleichen Erscheinung beim Antiarin durch Straub[1]) und beim Carpaïn durch Alcock und H. Meyer[2]) ergab, daß bei einer derartigen Verlängerung und Vertiefung der refraktären Periode endlich nur noch jeder zweite vom Vorhof anlangende Reiz den Ventrikel in seiner erregbaren Phase treffen kann. Aber auch die Verzögerung der Überleitungszeit vom Atrium zur Kammer kann, ähnlich wie es Alcock und H. Meyer für das Carpaïn gezeigt haben, an der Entstehung des Halbierungstakts beteiligt sein; denn die Leitungsgeschwindigkeit vom Vorhof zum Ventrikel nimmt auch in der Chloralhydratvergiftung ersichtlich ab.

Für den vorliegenden Fall kam es uns in erster Linie darauf

1) Straub, Dieses Archiv. Bd. XLV. S. 346. 1901.

2) Alcock u. H. Meyer, Engelmanns Archiv f. Physiologie. 1903. S. 225.

an, die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels und des Sinus während der weiteren, dem Stillstand vorangehenden Verlangsamung und unmittelbar nach dem Chloralstillstand selbst zu prüfen. Es zeigte sich dabei, daß die Anspruchsfähigkeit bei dem langsam und mit großen Pausen schlagenden Herzen sehr bald nach Beendigung der vorhergehenden Herzrevolution eine ebenso große oder sogar größere ist als beim frequenter schlagenden Herzen unmittelbar vor der nächsten Systole. Wenn somit auch die Anspruchsfähigkeit der Herzteile, in gleichen, kurzen Abständen von der letzten Systole geprüft, im Laufe der Vergiftung etwas abnimmt, so erreicht sie doch im Verlauf der längeren Pausen des langsam arbeitenden Herzens bald wieder ihre volle Höhe, ja sie nimmt dann sogar Werte an die höher als am normal schlagenden Herzen sind, während die Verlangsamung des Herzschlags continuierlich fortschreitet. Wie der Ventrikel verhält sich der Sinus bei der Reizung mit Öffnungsinduktionsschlägen; während mit fortschreitender Vergiftung immer seltener spontane Kontraktionen entstehen, genügen die gleichen oder sogar geringere Schwellenwerte zur Erzeugung von Extrakontraktionen während der Pause. Ein Versuchsbeispiel mag dies Verhalten während des Stillstands illustrieren.

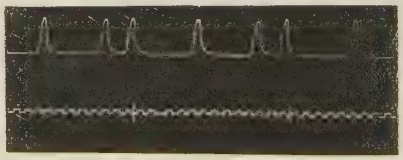
Versuch 8.

Anspruchsfähigkeit des Sinus vor und nach dem Stillstand. Prüfung mit Einzelreizen. Temporaria schwach curarisiert, Herz am Ventrikel suspendiert, Sinusreizung mit Platin-Elektroden.

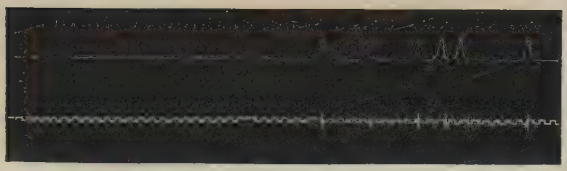
Zeit	Frequenz	Wirksamer Minimalreiz in Einheiten	Bemerkungen
4 h. 35 m.			Injektion von 0,045 g Chloralhydrat.
4 h. 44 m.	52		
5 h. 40 m.	11	250	
5 h. 50 m.	Stillstand		
5 h. 52 m.	=	250	
5 h. 55 m.	=	150	
6 h. 02 m.	=	150	

Fig. 4.

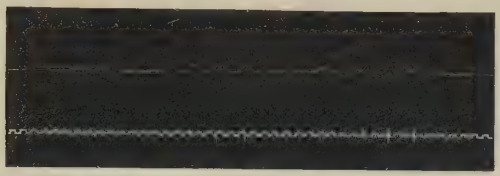
Anspruchsfähigkeit des Sinus vor und nach dem Chloralstillstand. (Die künstlichen Reize sind durch senkrechte Striche in der Zeitschreibung markiert.)



a) 5 h. 40 m. Herz schlägt spontan. Frequenz = 11 P. Minimalreiz = 250 Einh.



b) 5 h. 52 m. Stillstand seit 2 Minuten. Minimalreiz = 250 Einh.



c) 6 h. 2 m. Stillstand seit 12 Minuten. Minimalreiz = 150 Einh.

Erst nach länger andauerndem Herzstillstand nimmt die Anspruchsfähigkeit allmählich ab.

Als Resultat der Untersuchung ergibt sich demnach, daß sich Sinus und Ventrikel während der dem Chloralstillstand vorangehenden Verlangsamung des Herzschlags schon in ziemlich geringem Abstand von den seltenen spontanen Pulsen als ebenso anspruchsfähig, ja sogar als erregbarer erweisen, als bei weit rascherer Frequenz. Dennoch schlägt das Herz langsamer und langsamer. Auch nach dem Stillstand bleibt die Erregbarkeit gegenüber dem früher wirksamen Minimalreiz bestehen, ja die Anspruchsfähigkeit nimmt sogar weiter zu. Auch das Leitungsvermögen ist erhalten, der Ventrikel spricht auf jeden den Sinus treffenden Reiz an. Will man somit nicht die Annahme machen, daß sich das Herz den natürlichen Erregungsimpulsen gegenüber anders verhalte als gegen einen künstlichen Minimalreiz, so führt die Analyse zu dem schon von Harnack und Witkowski begründeten Ergebnis, daß die Verlangsamung des Froschherzens durch Chloralhydrat auf einer Schädigung der Reizerzeugung, der Stillstand auf ihrem Erlöschen beruht.

Mit wenigen Worten wollen wir noch auf die anscheinend paradoxe Steigerung der Anspruchsfähigkeit in der Chloralwirkung zurückkommen. Diese (positiv-bathmotrope) Wirkung war in vielen Fällen am Ventrikel und Sinus so beträchtlich, daß sie nicht auf Zufälligkeiten oder Fehlerquellen beruhen konnte. Eine solche Erhöhung der Anspruchsfähigkeit am langsam schlagenden resp. stillstehenden Herzen findet sich auch bei der von Engelmann untersuchten Wirkung der ersten Stanniusschen Ligatur auf die unterhalb gelegenen Herzteile. In diesem Falle hat Engelmann die gleiche Erscheinung aus dem Wegfall der negativ-bathmotropen Wirkung der Systole erklärt. Auch bei der Verlang-

1) Th. W. Engelmann, Engelmanns Archiv f. Physiologie. 1903. S. 505.

samung des Herzschlags durch Chloralhydrat scheinen die immer seltener werdenden Systolen das Herz anspruchsfähiger zu hinterlassen, als häufigere Energieentladungen.

Die Untersuchung hat uns ergeben, daß die Vergiftung des Herzens durch Chloralhydrat durch das allmähliche Erlöschen der Reizerzeugung in den automatischen Apparaten charakterisiert ist, einerlei, ob man die Ursache der Automatie in muskulären oder in nervösen Einrichtungen suchen will. Sicher ist die Kontraktilität und die Anspruchsfähigkeit noch wohl erhalten, wenn der Stillstand eingetreten ist. Dies gilt auch für die Sinusfasern. Schon Harnack und Witkowski haben aus dem Verhalten des Herzsinus gegen einen antiperistaltisch vom Ventrikel her zugeleiteten Reiz geschlossen, daß die Sinusfasern reizbar bleiben. Bei der genaueren Prüfung der Anspruchsfähigkeit auf eben wirksame Öffnungsinduktionsschläge konnten wir zeigen, daß der Sinus bald nach jeder Herzrevolution seine normale Anspruchsfähigkeit wieder gewinnt und sogar für geringere Schwellenwerte reizbar sein kann als vorher. Es handelt sich also sicher um eine verschiedene Beeinflussung von Reizerzeugung und Reizbarkeit im Sinusgebiete. Harnack[1]) hat, wie schon erwähnt, auf die Schwierigkeiten aufmerksam gemacht, die aus dieser Tatsache einer Auffassung erwachsen, welche die beiden Funktionen den gleichen Muskelzellen zuschreiben wollte. Doch ist der Befund nicht geeignet, zwischen neurogener und myogener Theorie der Herztätigkeit zu entscheiden. Denn auch Engelmann[2]), der bei der Vagusreizung einen analogen Fall — Reizbarkeit der Sinusfasern bei Hemmung der Reizerzeugung — festgestellt hat, mußte vom Standpunkte der myogenen Theorie aus die Annahme machen, daß im Sinusgebiete andere Teilchen „reizerzeugend“ und andere „reizbar“ sind. Vom Standpunkte der neurogenen Theorie aus ist dies selbstverständlich.

Wir haben nun noch kurz die Veränderungen zu beschreiben, welche die einzelnen Herzfunktionen unmittelbar vor oder während des Chloralstillstands durch Campher erfahren. Am suspendierten Herzen wurde mit Campher gesättigte Kochsalzlösung vorsichtig auf das Herz getropft und die Anspruchsfähigkeit von Sinus und Ventrikel während der darauf folgenden Beschleunigung und Verstärkung der Herzschläge, resp. nach dem Wiederbeginn der Pulsationen geprüft. Kontrollversuche zeigten, daß vorsichtige Benetzung mit

1) E. Harnack, Engelmanns Archiv für Physiologie. 1904.

2) Th. W. Engelmann, Engelmanns Archiv für Physiologie. 1903. S. 109.

reiner Kochsalzlösung die Anspruchsfähigkeit nicht ändert. Aber auch die Campher-Kochsalzlösung steigerte niemals die Anspruchsfähigkeit von Sinus und Ventrikel, während die Pulse beschleunigt wurden. Das Leitungsvermögen wird durch Campher verbessert, die Überleitungszeit vom Vorhof zum Ventrikel wird verkürzt. Vor allem aber entstehen die Reize im Sinusgebiete wieder rascher. Im folgenden Versuch 9 sei ein Beispiel für diese Beobachtungen angeführt; die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels blieb in diesem Falle nach der Applikation des Camphers unverändert, obgleich das durch Chloralhydrat fast völlig zum Stillstand gekommene Herz wieder zu schnellem und regelmäßigem Schlagen gebracht wurde.

Versuch 9.

Anspruchsfähigkeit des Ventrikels am chloralisierten Herzen vor und nach Campherapplication.

Zeit	Bemerkungen	Wirksamer Minimalreiz
11 h. 0 m.	0,025 g Chloralhydrat in den Lymphsack.	
12 h. 45 m.	Herz steht diastolisch still.	
12 h. 50 m.	Suspendiert. Nach der Suspension 1—2 Kontraktionen in der Minute.	
	Reizung des Ventrikels mit Lametta-Elektroden.	150
1 h. 0 m.	Campherkochsalzlösung auf das Herz gebracht. Dasselbe beginnt sogleich ziemlich schnell und regelmäßig zu schlagen.	
	Anspruchsfähigkeit geprüft.	150
1 h. 20 m.	Das Herz schlägt dauernd ziemlich frequent weiter.	
	Anspruchsfähigkeit wiederholt geprüft.	150

Es läßt sich somit nachweisen, daß die Beschleunigung und Verstärkung der Pulse am chloralisierten Herzen respective die Aufhebung des Stillstands durch Campher jedenfalls ohne eine gleichsinnige Änderung der Anspruchsfähigkeit zustande kommt; die Anspruchsfähigkeit bleibt entweder gleich, oder sie nimmt etwas ab, niemals wird sie verbessert. Da auch der Sinus nach Campher wieder schneller schlägt, ohne dabei für den elektrischen Reiz anspruchsfähiger zu werden, und da wir gezeigt haben, daß der Stillstand nach Chloralhydrat auf einem Erlöschen der Reizerzeugung beruht, Campher aber imstande ist, das stillstehende Herz wieder zu neuem Schlagen zu bringen, so folgt aus diesen Beobachtungen, daß der Campher auf die reizerzeugenden Apparate im Herzen wirkt. Indem der Campher die Reizerzeugung anfacht, wirkt er dem lähmenden Gifte direkt entgegen. Die Lähmung der Reizerzeugung durch Chloralhydrat wird

durch eine antagonistische Erregung vom gleichen Angriffspunkte aus aufgehoben.

Die Resultate der Untersuchung lassen sich kurz in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Der Campher ist imstande, das durch Chloralhydrat stark verlangsamte Froschherz zu schnellerer Tätigkeit und zugleich zu vermehrter Arbeitsleistung zu veranlassen. Dieser Erfolg zeigt sich sowohl am Herzen in situ als am künstlich gespeisten isolierten Froschherzen.
2. Auch das durch Chloralhydrat zum Stillstand gebrachte Herz wird häufig durch Campher zu neuer Tätigkeit angeregt.
3. Der Chloralstillstand des Froschherzens beruht auf einem Erlöschen der Reizerzeugung bei erhaltener Anspruchsfähigkeit und Reizleitung. Der Wiederbeginn der Pulsationen nach Campher kommt durch eine Wirkung auf die Reizerzeugung zustande.

Die in der vorangehenden Arbeit von E. Seligmann mitgeteilten Beobachtungen, daß der Campher mit Sicherheit das Flimmern des überlebenden Warmblüterherzens aufhebt und gelegentlich auch am normal schlagenden Herzen eine Verstärkung der Kontraktionen veranlaßt, ergaben neue Anhaltspunkte für eine Herzwirkung des Mittels. Hält man damit die seit langer Zeit bekannte Aufhebung des Muskarinstillstands am Froschherzen und die Ergebnisse dieser Mitteilung zusammen, daß der Campher die durch ein lähmendes Gift geschwächte Herztätigkeit wieder verstärkt und den Chloralstillstand aufhebt, so ergibt sich der Schluß, das der Campher als ein Herzmittel anzusehen ist.

Lebenslauf.

Ich wurde am 6. Juni 1878 als Sohn des Gärtnerei- und Baumschulenbesitzers, Kgl. Hoflieferanten Robert Böhme in Bromberg geboren. Nach Absolvierung des Kgl. Realgymnasiums in Bromberg studierte ich Naturwissenschaften in Berlin und Bonn (Ostern 1897 bis Michaelis 1899). Ostern 1900 legte ich die lateinisch-griechische Ergänzungsprüfung auf dem Gymnasium in Bromberg ab, um dann Medizin in Bonn, Berlin, Freiburg und Heidelberg zu studieren. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich in Berlin im März 1901, die Hauptprüfung in Heidelberg im Winter 1903/04.